

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

27. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 5月 2日

出願番号
Application Number: 特願2003-127030
[ST. 10/C]: [JP 2003-127030]

REC'D 01 JUL 2004

WI. O

PCT

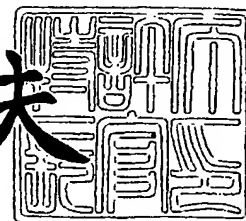
出願人
Applicant(s): 株式会社上野製薬応用研究所

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 6月 3日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 189279

【提出日】 平成15年 5月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C051/27

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市南郷町 1 0 - 2 7

【氏名】 上野 隆三

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県宝塚市山本東 3 - 1 1 - 1 4

【氏名】 北山 雅也

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県氷上郡山南町北太田 5 0

【氏名】 若森 浩之

【特許出願人】

【識別番号】 000146423

【住所又は居所】 大阪府大阪市中心区高麗橋 2 丁目 4 番 8 号

【氏名又は名称】 株式会社上野製薬応用研究所

【代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100106518

【弁理士】

【氏名又は名称】 松谷 道子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 204804

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9702182

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 4-アルコキシ安息香酸と硝酸とを反応させて3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を製造する方法において、反応系中に、濃度40～80%の硝酸を、4-アルコキシ安息香酸に対して8重量倍以上存在させ、30～100℃の温度下で反応させることを特徴とする、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法。

【請求項2】 反応後、反応液を冷却し、析出した3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を分離回収する、請求項1記載の3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法。

【請求項3】 反応後、反応液を昇温し均一な溶解液とした後に、反応液を冷却し、析出した3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を分離回収する、請求項1記載の3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法。

【請求項4】 反応後、反応液を冷却し、析出した3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を分離した母液を回収し、母液中の硝酸濃度を40～80%に調整した後に反応に再利用する、請求項1記載の3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、4-アルコキシ安息香酸の選択的な3位ニトロ化による、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸は、染料、顔料、医薬品などの中間体として重要な化合物である。特に3-ニトロ-4-メトキシ安息香酸（以下、3-ニトロアニス酸と称する）は、アゾ色素の合成においてジアゾ成分として広く使用される、Red KD Base (DB-40)、Red KL Base (D

B-20) などの中間体として重要な化合物である。

【0003】

一般に、4-アルコキシ安息香酸などの芳香族化合物のニトロ化は、濃硝酸と濃硫酸の混合物である混酸を用いて実施されている。

【0004】

例えば、従来の4-アルコキシ安息香酸の3位ニトロ化による3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製法としては、ニトロ化反応に不活性な四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素系の溶媒中にて、濃度60%の硝酸をニトロ化剤に用い、触媒量の硫酸の存在下に4-アルコキシ安息香酸のニトロ化を行う方法が知られている（非特許文献1）。

【0005】

他の方法としては、硫酸と4-アルコキシ安息香酸の混合物に硝酸を滴下し、10℃以下で冷却下でニトロ化反応を行うことにより副生成物の生成を抑制しつつ、ニトロ化反応を行う方法が知られている（特許文献1）。

【0006】

しかし、一般に行われている混酸によるニトロ化反応では、反応条件によっては、ジニトロ化合物などの副生成物が生成してしまうため、工業的規模で用いるために満足できるものではない。さらにこのような混酸を用いた方法では、多量の廃棄硫酸が生じ、この酸の回収または廃棄は環境問題を引き起こす可能性がある。

【0007】

一方、非特許文献1に記載される方法においては、ハロゲン化炭化水素系の溶媒を使用しているため、環境面への影響が問題となる。また硫酸と硝酸を混合するため、反応液の再利用（即ち、ニトロ化剤である硝酸の回収）が困難であり、上記のように酸性廃液が多量に出るという問題も有している。

【0008】

また、特許文献1に記載される方法においては、ニトロ化反応後に反応液を多量の冷水と混合し、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を析出させた後に回収することから、硫酸と硝酸を含む希薄な酸性廃水が多量に生じるという問題を有

する。このような希薄な酸性廃水からニトロ化剤である硝酸を再利用のために回収するのは困難である。

【0009】

さらに、ジニトロ化などの副反応を抑制するため低温で反応させるために、反応に長時間を要することに加え、工業的に製造する場合には冷媒の冷却に多大なエネルギーが必要であるという問題も有する。

【0010】

【非特許文献1】

亀尾貴、平嶋恒亮、「2, 3の芳香族化合物の不活性溶媒中での硝酸ニトロ化」、科学と工業、1985年、第59巻、第2号、p. 49-53

【特許文献1】

特開昭55-31045号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、大量の硫酸と硝酸からなる酸性廃水を生じることなく、またハロゲン化炭化水素などの環境面での問題を有する溶媒を使用することなく、高収率であり、かつジニトロ化物などの副生成物を生じない、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製法を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】

即ち、本発明は、4-アルコキシ安息香酸と硝酸とを反応させて3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を製造する方法において、反応系中に、濃度40～80%の硝酸を、4-アルコキシ安息香酸に対して8重量倍以上存在させ、30～100℃の温度下で反応させることを特徴とする、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法に関する。

【0013】

なお、本明細書において、「硝酸の濃度」は硝酸水溶液中の硝酸の濃度（重量%）を示す。

【0014】

本発明の方法は、4-アルコキシ安息香酸の3位ニトロ化方法において、4-アルコキシ安息香酸に対して8重量倍以上の、濃度40～80%の硝酸をニトロ化剤および反応溶媒として用いて、30～100℃で反応させることにより、ハロゲン化炭化水素系溶媒などを用いることなく、また硫酸と硝酸からなる処理しがたい酸性廃水を生じることなく、高収率、高純度で3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造を可能にするものである。

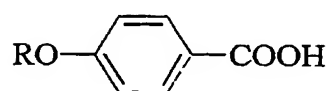
【0015】

さらに、本発明の方法においては、4-アルコキシ安息香酸が選択的にモノニトロ化され、ジニトロ化合物などの副生成物が実質的に生じないか、あるいは生じるとしても最小限に抑えられる。

【0016】

本発明の方法における原料としては下記式〔I〕で表される4-アルコキシ安息香酸が用いられる。好ましくは、4-メトキシ安息香酸（以下、アニス酸と称する）、4-エトキシ安息香酸、4-n-プロピルオキシ安息香酸、4-イソプロピルオキシ安息香酸、4-n-ブトキシ安息香酸などが用いられ、特に好ましくはアニス酸が用いられる。

【化1】



式〔I〕

[上記式中、Rは置換基を有してもよい、炭素原子数1～6個を有する直鎖または分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、カルボニル基、チオカルボニル基などが挙げられる]。

【0017】

本発明に用いる硝酸の濃度としては、40～80%が好ましく、50～60%が特に好ましい。硝酸の濃度が80%よりも高ければ、過反応による副生成物の増加の問題が生じ、40%よりも低ければ、反応に時間を要することや、原料の

転化率の低下と、それに伴う原料の目的物への混入などの問題が生じる可能性がある。

【0018】

本発明の方法における、硝酸の使用量は4-アルコキシ安息香酸に対し8重量倍以上が好ましく、10～20重量倍が特に好ましい。使用量が8重量倍より少ない場合は、均一な攪拌が困難であり、反応に時間を要したり、副生成物の増加や、収率が低下するなどの問題が生じる可能性がある。なお、硝酸の使用量を20重量倍より多くしてもよいが、20重量倍以下の量を用いた場合より高い効果が得られるわけではなく、反応器の利用効率の点などから、効果の割にコスト高となる。

【0019】

本発明の方法における、反応温度は30～100℃が好ましく、60～95℃が特に好ましい。この温度範囲においては、効率的に選択的なモノニトロ化反応が進行する。反応温度が30℃より低い場合は反応の進行が遅く、製造効率が低下する問題がある。反応温度が100℃より高ければ、過反応により副生成物が増加したり、副反応による脱炭酸が起こり、反応液が発泡するなどの不具合が生じる。

【0020】

硝酸濃度、原料に対する硝酸の倍率、および反応温度にも影響されるが、本発明の製法によるニトロ化反応は、0.2～2時間で行われるのが好ましい。

本発明の方法は、いかなる圧力条件下においても実施可能であるが、通常、大気圧下で行うのが好ましい。

【0021】

このようにして得られた3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸は、反応後に反応液を冷却することにより、反応液中に結晶として析出させた（晶析）後に分離回収される。反応液の冷却による3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の晶析は、反応後の懸濁液の状態から開始すればよい。または、反応後に反応液を昇温し均一な溶解液とした後に冷却して晶析を行っても良い。後者の場合、限定的ではないが、80～90℃に昇温すればよい。この場合、再結晶による精製効果によ

り、より高品質の 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸が得られる点で好ましい。
。

【0022】

反応後、冷却晶析された 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸は、遠心分離、フィルタープレスなどの常法により、反応液より分離される。

【0023】

分離により得られた母液は、濃縮や、高濃度の硝酸の添加により、本発明の 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法において用いられる好適な硝酸濃度に調整された後に再び反応に使用可能なものとなる。

【0024】

なお、本発明の方法においては硫酸や有機溶媒を使用しないため、母液中の硝酸を分離精製する必要はなく、効率的に硝酸の再利用が行われる。

【0025】

母液より分離された 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸は、高収率かつ高純度であり、水洗、乾燥された後に製品となり、染料、顔料、医薬品などの中間体として好適に利用される。

なお、本発明の製造方法は、回分式でも連続式でも実施可能なものである。

【0026】

以下、実施例および比較例により本発明を詳細に説明する。

実施例、比較例において、取得結晶の 3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の純度は、高速液体クロマトグラフィーにより分析した。

【0027】

【実施例 1】

本発明の方法による 3-ニトロアニス酸の製造例

アニス酸 10 g を 60%硝酸 140 g に懸濁し、これを 90℃まで 30 分で昇温しアニス酸を完全に溶解し、この温度で、30 分攪拌し反応を完了させた。その後の溶液状態の反応液を徐々に室温まで冷却し、結晶を析出させた。析出した結晶をろ過により回収し、得られた結晶を十分に水洗した後に乾燥し、白色結晶 11.5 g を得た（収率 88.5%）。得られた結晶の 3-ニトロアニス酸の純

度は 99.6% であった。

本発明の方法により、高収率、高純度で 3-ニトロアニス酸を得ることができた。

【0028】

【実施例 2】

実施例 1 で得られた母液を本発明による製造方法に適応した例

実施例 1 で生成した 3-ニトロアニス酸をろ過し、回収した後の残存母液に、98%硝酸を適量加えて、硝酸濃度を 60% に調整した。この濃度調整された母液 141.1 g にアニス酸 8.9 g を加えて懸濁し、以下実施例 1 と同様にして白色結晶 11.6 g を得た。加えたアニス酸に対する収率は 99.4% であった。このように残存母液を濃度調整して再利用することによって実質的に 100% に近い収率で 3-ニトロアニス酸を得ることが可能であった。

また、得られた結晶の 3-ニトロアニス酸の純度は 99.5% であった。

本発明の方法においては、反応後の母液を再利用することで効率良く 3-ニトロアニス酸を得ることができた。

【0029】

【比較例 1】

低濃度の硝酸を用いた例

実施例 1 で用いた硝酸を、30%硝酸 200 g に代えること、および 90℃での攪拌時間を 5 時間とすることの他は、実施例 1 と同様にして白色結晶 7.8 g を得た。得られた結晶の 3-ニトロアニス酸の純度は 90% であり、不純物として未反応の原料のアニス酸を 10% 含むものであった。

硝酸濃度が低い場合は、結晶の純度が低く、本発明の方法に比べて反応効率も低かった。

【0030】

【比較例 2】

高濃度の硝酸を用いた例

実施例 1 で用いた硝酸を、98%硝酸 140 g に代えること、および反応温度を 80℃ とすることの他は、実施例 1 と同様にして、白色結晶 7.2 g を得た。

しかし、この結晶中には、目的の3-ニトロアニス酸は含まれず、2, 4-ジニトロアニソールおよび2, 4-ジニトロフェノールなどの脱炭酸を経て生成した化合物が主成分であった。

硝酸濃度が高い場合は、選択的なモノニトロ化反応による生成物が得られなかった。

【0031】

【比較例3】

混酸を用いて室温で反応させた例

アニス酸10 gを98%硫酸45 gに懸濁し、氷冷した。これに60%硝酸8.4 gおよび98%硫酸8.0 gからなる混酸を約20分かけて、滴下した。滴下終了後、室温にて約1時間攪拌して、反応を完了させた。反応液を氷水200 g中に注ぎ入れ、析出した結晶をろ過により回収した。十分水洗した後、乾燥して、肌色結晶11.9 gを得た。得られた結晶の3-ニトロアニス酸の純度は70%であり、不純物として、2, 4-ジニトロアニソールなどを含んでいた。

得られた結晶の純度は低く、ろ過後の残存母液は再利用不可能なものであった。

【0032】

【比較例4】

混酸を用いて冷却下で反応させた例

アニス酸10 gを98%硫酸200 gに溶解し、-5℃以下に冷却した。これに60%硝酸6.6 gおよび98%硫酸50 gからなる混酸を約45分かけて滴下した。このとき、発熱によって反応液の温度が0℃を超えることのないよう注意した。滴下終了後、約-5℃を保持しながら、1時間攪拌し反応を完了させた。反応液を氷500 g中に注ぎ入れ、析出した結晶をろ過により回収した。十分に水洗した後、乾燥して、白色結晶12.6 gを得た。得られた結晶の3-ニトロアニス酸の純度は95%であった。

得られた結晶の純度は低く、ろ過後の残存母液は再利用不可能なものであった。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高収率で副生成物を生じない、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸の製造方法を提供する。

【解決手段】 4-アルコキシ安息香酸と硝酸とを反応させて3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を製造する方法において、反応系中に、濃度40～80%の硝酸を、4-アルコキシ安息香酸に対して8重量倍以上存在させ、30～100℃の温度下で反応させることを特徴とする、3-ニトロ-4-アルコキシ安息香酸を製造する方法を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-127030

ページ: 1/E

出願人履歴情報

識別番号

[000146423]

1. 変更年月日

1990年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区高麗橋2丁目4番8号

氏名

株式会社上野製薬応用研究所